Monolaurina na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19

Julho/2020

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: Uso da monolaurina na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo analisar evidências científicas sobre o uso da monolaurina na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

2. DOS FATOS

Trata-se de despacho proveniente do Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública (COE), encaminhado ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE/MS, referente às mensagens eletrônicas enviadas pelo profissional Dr. Ronaldo Amaral de Paiva, em que solicita a atualização da nota técnica sobre o uso da monolaurina no tratamento da COVID-19, elaborada pelo DGITIS.

3. DA ANÁLISE

Condição clínica

O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2), é um vírus zoonótico recém identificado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan (China) que resulta na doença de coronavírus 2019 (COVID-19, do inglês *coronavirus disease*), nome oficial da doença de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) que consiste em quadros de pneumonia e insuficiência pulmonar, além de manifestações digestivas e sistêmicas (1,2).

A história natural do vírus ainda não é bem elucidada, e pouco se sabe das medidas mais eficazes para manejo clínico dos pacientes infectados. Entretanto, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem alta transmissibilidade, pode persistir em diferentes tipos de superfície durante considerável espaço de tempo, e sua letalidade é influenciada pela idade do paciente (3).

Uma revisão sistemática recente a respeito de 19 estudos publicados entre 1º de janeiro e 21 de fevereiro de 2020, foram sumarizadas as características clínicas e laboratoriais da COVID-19. As manifestações clínicas mais prevalentes foram febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%). Entre os achados laboratoriais foram relatados: a diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%), como sintomas mais prevalentes (4).

O tratamento da COVID-19 consiste atualmente em uma terapia de suporte para alívio de sintomas gripais. De acordo com a OMS, há 17 vacinas candidatas em avaliação clínica e 132 em avaliação pré-clínica atualmente. Uma das vacinas em fase 3 será testada em 2 mil candidatos no Brasil. A Anvisa concedeu a permissão para os testes em uma edição extra do Diário Oficial da União em 02 de junho de 2020 (5).

Tecnologia

A monolaurina (monolaurato de glicerol, laurato de gliceril ou 1-lauroil-glicerol) é um monoglicerídeo mono-éster formado a partir de glicerol e ácido láurico comumente empregada como surfactante em cosméticos, aditivo alimentar, emulsificante ou conservante, e por vezes empregada como suplemento dietético (6). De acordo com a agência de regulação americana *Food and Drug Administration*, os monoglicerídeos são substâncias seguras e permitidas para uso em alimentos sem limitação. Não foram identificadas outros tipos de uso em nenhuma agência de regulamentação estrangeira consultada (7,8). No Brasil o produto é livre para comercialização em todo o território nacional através do anexo I da RDC 27/2010, em conformidade com a RDC 23/2000 e RDC 23/1999 da Anvisa que dispensam o produto de registro (9).

Produzida a partir da metabolização de óleos láuricos, a monolaurina está presente no leite materno em elevadas concentrações, fato que levou ao desenvolvimento de pesquisas para aplicação terapêutica desse monoglicerídeo como um agente antiviral, bacteriano, protozoal e microbiano (6,10–14).

A atividade antimicrobiana foi notada pela primeira vez em ácidos graxos no final dos anos 1800, quando Koch observou que os ácidos graxos inibiam o crescimento de *Bacillus anthracis* (12,15). Na década de 1940, Burtenshaw descobriu lipídios antimicrobianos endógenos na pele humana que desempenhavam um papel no sistema imunológico da pele (16). Estudos *in vitro* nas décadas de 1980 e 1990 demonstraram importantes efeitos antivirais de ácidos graxos livres e seus monoglicerídeos em vírus envelopados, como o vírus da estomatite vesicular, vírus do herpes simplex e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (12,17).

Alguns mecanismos são propostos para explicar a atividade antiviral da monolaurina. Alguns pesquisadores sugeriram que monoglicerídeos podem se ligar às membranas fosfolipídicas virais e causar a

desestabilização da mesma (12,15,18,19). Há evidências de que microdomínios ricos em colesterol facilitam a interação entre a proteína S de SARS-CoV-2 e seu receptor ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2) na membrana lipídica de células do hospedeiro (20). Com base nisso, propostas recentes têm discutido se a ruptura da estrutura lipídica de membrana do SARS-CoV-2 resultaria no comprometimento da ligação da estrutura viral às células hospedeiras, servindo como possível estratégia de tratamento para pacientes com COVID-19 (21–24). Também há evidências da capacidade inibitória da monolaurina no estágio de maturação tardia do ciclo replicativo do arenavírus causador da febre hemorrágica na Argentina (vírus Junin) (25).

Pergunta de pesquisa

Para nortear a busca na literatura foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme **Quadro 1**. Como se trata da análise de evidências de um medicamento que, ao ser utilizado no tratamento de pacientes com COVID-19, espera-se a melhora dos parâmetros imunológicos de resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, não foram utilizados termos de busca estruturados para especificar comparadores, desfechos e tipos de estudo.

QUADRO 1. Pergunta estrutura de pesquisa (PICO) para busca de evidências.

População	Pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)
Intervenção	Monolaurina
Comparador	Sem restrição
Desfechos (*outcomes)*	Sem restrição
Tipo de estudo	Sem restrição

Pergunta de Pesquisa: O medicamento monolaurina é uma opção eficaz para a prevenção e/ou tratamento da COVID19?

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e na iSearch Covid Portifolio, uma plataforma do NIH (*National Institute of Health*) que

inclui artigos no PubMed e *preprints* dos sites arXiv, bioRxiv, ChemRxiv, medRxiv, Research Square e SSRN, que ainda estão em fase de revisão para publicação. A busca foi realizada em 30 de junho de 2020 não retornou nenhum estudo científico. As estratégias de busca estão descritas conforme o **Quadro 2** abaixo.

QUADRO 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid19 virus' OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('monolaurin'/exp OR 'monolaurin' OR 'glycerol monolaurate'/exp)	0
Medline (via Pubmed)	((((((((COVID-19) OR 2019 novel coronavirus disease) OR SARS-CoV-2) OR 2019 novel coronavirus disease) OR coronavirus disease 2019) OR 2019-nCoV) OR severe acute respiratory syndrome) OR SARS virus) AND (monolaurin OR glycerol monolaurate OR monododecylglycerol OR monoglycerol laurate))	0
iSearch COVID-19 portfolio	(COVID-19 OR 2019 novel coronavirus disease OR SARS-CoV-2 OR 2019 novel coronavirus disease OR coronavirus disease 2019 OR 2019-nCoV OR severe acute respiratory syndrome OR SARS virus) AND (monolaurin OR glycerol monolaurate OR monododecylglycerol OR monoglycerol laurate)	0

As plataformas de registros de ensaios clínicos *ClinicalTrial.gov* e *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), da Organização Mundial de Saúde (OMS) também foram consultadas. Foram utilizados os termos de busca: *SARS-COV-2, COVID-19, 2019 novel coronavirus, 2019-nCoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Wuhan coronavirus, COVID, monolaurin e glycerol monolaurate*. Nenhum estudo foi identificado em ambas as plataformas.

4. CONCLUSÕES

Embora haja evidências substanciais da ação antiviral de monoglicerídeos em vírus de RNA envelopados, não foram identificadas evidências científicas a respeito do uso da monolaurina na prevenção ou tratamento de pacientes com COVID-19, portanto, não é possível aferir sobre um potencial efeito antiviral contra o SARS-CoV-2.

É prudente alertar sobre o crescente número de informações *online* que disseminam suposições de que produtos naturais, como o óleo de coco, teriam um efeito "protetor" contra a infecção pelo SARS-CoV-2 (26,27,28). Não há evidências robustas acerca dessa temática e tampouco regulamentação por agência de vigilância sanitária nacional ou internacional para esses produtos com essa finalidade de uso.

Visto a precariedade das atuais evidências, o presente documento será atualizado à medida que novas evidências forem identificadas.

5. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Katterine Bonilla-Aldana D, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A Look into the Ecology of this Emerging Disease [Internet]. Vol. 8, Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2020. Disponível em: http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.3.234.237

2. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol. 28 de março de 2020;30(3):313–24.

3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. UpToDate. 2020 [citado em 4 de maio de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention

4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 13 de março de 2020;101623.

5. Simões E. Brazil to start testing with vaccine against COVID-19 this month [Internet]. Agência Brasil. [citado em 1º de julho de 2020]. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/en/saude/noticia/2020-06/brazil-start-testing-vaccine-against-covid-19-month

6. Lieberman S, Enig MG, Preuss HG. A Review of Monolaurin and Lauric Acid: Natural Virucidal and Bactericidal Agents. Focus Altern Complement Ther. dezembro de 2006;12(6):310–4.

7. Consulta ANVISA [Internet]. [citado em 5 de maio de 2020]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

8. European Medicines Agency [Internet]. [citado em 5 de maio de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=%22glycerol+monolaurate%22

9. Resolução - RDC Nº 27, DE 6 DE AGOSTO DE 2010 [Internet]. Ministério da Saúde. [citado em 1º de julho de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0027_06_08_2010.html

10. Mansour M, Amri D, Bouttefroy A, Linder M, Milliere JB. Inhibition of Bacillus licheniformis spore growth in milk by nisin, monolaurin, and pH combinations. J Appl Microbiol. fevereiro de 1999;86(2):311–24.

11. Petschow BW, Batema RP, Ford LL. Susceptibility of Helicobacter pylori to bactericidal properties of medium-chain monoglycerides and free fatty acids. Antimicrob Agents Chemother. fevereiro de 1996;40(2):302–6.

12. Thormar H, Isaacs CE, Brown HR, Barshatzky MR, Pessolano T. Inactivation of enveloped viruses and killing of cells by fatty acids and monoglycerides. Antimicrob Agents Chemother. janeiro de 1987;31(1):27–31.

13. Ruzin A, Novick RP. Equivalence of lauric acid and glycerol monolaurate as inhibitors of signal transduction in Staphylococcus aureus. J Bacteriol. maio de 2000;182(9):2668–71.

14. Schlievert PM, Deringer JR, Kim MH, Projan SJ, Novick RP. Effect of glycerol monolaurate on bacterial growth and toxin production. Antimicrob Agents Chemother. março de 1992;36(3):626–31.

15. Yoon BK, Jackman JA, Valle-González ER, Cho N-J. Antibacterial Free Fatty Acids and Monoglycerides: Biological Activities, Experimental Testing, and Therapeutic Applications. Int J Mol Sci [Internet]. 8 de abril de 2018;19(4). Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/ijms19041114

16. Burtenshaw JML. SELF-DISINFECTION OF THE SKIN: A SHORT REVIEW AND SOME ORIGINAL OBSERVATIONS [Internet]. Vol. 3, British Medical Bulletin. 1945. p. 161–4. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071901

17. Isaacs CE, Kim KS, Thormar H. Inactivation of enveloped viruses in human bodily fluids by purified lipids. Ann N Y Acad Sci. 6 de junho de 1994;724:457–64.

18. Hyldgaard M, Sutherland DS, Sundh M, Mygind T, Meyer RL. Antimicrobial mechanism of monocaprylate. Appl Environ Microbiol. abril de 2012;78(8):2957–65.

19. Cullis PR, Hope MJ. Effects of fusogenic agent on membrane structure of erythrocyte ghosts and the mechanism of membrane fusion. Nature. 16 de fevereiro de 1978;271(5646):672–4.

20. Glende J, Schwegmann-Wessels C, Al-Falah M, Pfefferle S, Qu X, Deng H, et al. Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. Vol. 381, Virology. 2008. p. 215–21.

21. Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E, et al. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? Acta Biomed. 19 de março de 2020;91(1):161–4.

22. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. Trends Microbiol. julho de 2011;19(7):368–75.

23. Lajoie P, Nabi IR. Regulation of raft-dependent endocytosis [Internet]. Vol. 11, Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2007. p. 644–53. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00083.x

24. Meher G, Bhattacharjya S, Chakraborty H. Membrane Cholesterol Modulates Oligomeric Status and Peptide-Membrane Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion Peptide. J Phys Chem B. 19 de dezembro de 2019;123(50):10654–62.

25. Bartolotta S, García CC, Candurra NA, Damonte EB. Effect of fatty acids on arenavirus replication: inhibition of virus production by lauric acid. Arch Virol. 2001;146(4):777–90.

26. Coconut and COVID-19: Philippines studying antiviral properties of coconut oil as potential treatment [Internet]. NutraIngredients-asia.com. [citado em 5 de maio de 2020]. Disponível em: https://www.nutraingredients-asia.com/Article/2020/03/11/Coconut-and-COVID-19-Philippines-studying-antiviral-properties-of-coconut-oil-as-potential-treatment

27. Santo Óleo [Internet]. [citado em 5 de maio de 2020]. Disponível em: https://santooleo.com.br/2020/04/01/oleo-de-coco-e-o-coronavirus/

28. The Potential of Coconut Oil and its Derivatives as Effective and Safe Antiviral Agents Against the Novel Coronavirus (nCoV-2019) [Internet]. Ateneo de Manila University. 2020 [citado em 1º de julho de 2020]. Disponível em: https://ateneo.edu/ls/sose/sose/news/research/potential-coconut-oil-and-its-derivatives-effective-and-safe-antiviral